经前期综合征女性的 HPA 轴功能失调：一项基于皮质醇水平的元分析*

张 婷[1] 张珂霖[1] 周仁来[1,2]

([1]南京大学社会学院心理学系, 南京 210023)

([2]媒体融合生产技术与系统国家重点实验室，北京 100803)

摘 要 HPA 轴 (Hypothalamic - Pituitary - Adrenal, HPA) 功能失调是压力相关情绪障碍形成或者恶化的决定因素。为系统评价基线状态和面临环境挑战时经前期综合征 (Premenstrual Syndrome, PMS) 女性基于皮质醇水平的 HPA 轴功能失调，对 1990 年以来的 32 项研究 (总样本量 $N = 1280$) 进行了定量整合，以期为女性经前期综合征的病因和干预提供参考。结果发现：在基线研究中，PMS 女性黄体期的皮质醇含量显著低于普通女性，且受到皮质醇测量时间的调节作用；PMS 女性卵泡期的皮质醇含量与普通女性无显著差异。环境挑战研究的结果与基线研究类似，PMS 女性黄体期的皮质醇含量显著低于普通女性，但卵泡期的皮质醇含量与普通女性无显著差异。该结果提示压力内分泌轴的持久改变和面对压力时的 HPA 轴反应迟钝是 PMS 产生的可能病理机制。未来研究应关注应激调节策略来改善 PMS 的不良反应。

关键词 经前期综合征，皮质醇，下丘脑-垂体-肾上腺轴，HPA 轴，元分析

*收稿日期: 2021-10-31

通信作者: 周仁来, E-mail: rlzhou@nju.edu.cn

1 引言

女性月经周期会伴随相应的心理、躯体和植物性症状的周期性变化，这些症状会给女性的身心健康带来严重伤害 (Halbreich et al., 2003)。具体症状包括：心理变化，如抑郁、焦虑、情绪低落、注意力难以集中和感觉失控；身体变化，如痉挛、乳房疼痛、背部和关节疼痛、胃肠道症状和痤疮；以及涉及睡眠和食欲的植物性症状 (Hartlage et al., 2012)。这些症状达到一定严重程度时，会导致经前期综合征 (Premenstrual Syndrome, PMS; Yonkers et al., 2008) 或其重度形式——经前期心境不良障碍(Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD; Lustyk et al., 2009)。

乔明琦等多次对国内 PMS 流行病学的研究发现，PMS 的发病率为 25~40% (李霞, 乔明琦, 2019)，PMDD 的发病率为 2.1% (Qiao et al., 2012)，对女性的负面影响仅比重度抑郁障碍稍低 (Stoddard et al., 2006)。除了在女性中有较高的发病率外，PMS/PMDD 显示出与情绪障碍的显著共病，包括产后抑郁症 (Bloch et al., 2005)、更年期抑郁 (Freeman et al., 2004)、重度抑郁症 (Halbreich & Endicott, 1985; Pearlstein et al., 1990) 和焦虑症 (Fava et al., 1992)。还有证据表明，PMS/PMDD 可以纵向预测女性未来的抑郁症发作 (Hartlage et al., 2001)。

虽然 PMS/PMDD 的病因尚不清楚，但研究表明，这可能是个体对正常性腺激素水平的反应差异的结果 (Rubinow & Schmidt, 2006)。此外，至少 30 年的研究也试图考察下丘脑-垂体-肾上腺轴 (Hypothalamic - Pituitary - Adrenal, HPA) 的反应性和调节的作用。HPA 轴是个体对压力敏感的神经内分泌系统，皮质醇是 HPA 轴激活后分泌的终端糖皮质激素，也是反映 HPA 轴功能的主要生物指标 (黄雅梅 等, 2014)。常用的衡量 HPA 轴功能的指标包含皮质醇均值水平、皮质醇峰值、皮质醇曲线下面积、皮质醇日斜率等 (Zorn et al., 2017)，还有部分研究在测量终端分泌物皮质醇水平的同时，测量了去甲肾上腺素 (Noradrenaline, NE)、促肾上腺皮质激素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 等过程中分泌物。

动态的 HPA 轴反应被认为是适应性的，表现为面临压力时皮质醇水平的快速上升和下降，有助于个体充分应对环境中的威胁。相反，HPA 轴功能失调可能会增加对负面威胁的敏感性，HPA 轴的长时间、过度或不充分的激活，表现为皮质醇分泌的时间过长、过度或者不足，可能导致大脑的变化，并可能随后导致精神障碍的发展 (McEwen, 2004)。事实上，在静息和压力状态下 HPA 轴的功能失调是压力相关情绪障碍形成或者恶化的决定因素 (Herane Vives et al., 2015)。HPA 轴功能失调现象已经在焦虑 (Steudte et al., 2011; Klumbies et al., 2014)、抑郁(Gerber et al., 2013; Karling et al., 2016)、创伤后应激障碍 (Wingenfeld & Wolf, 2015) 等多种情绪障碍中发现。

目前公认的是，情绪障碍在女性中要明显比在男性中更加常见 (Kessler et al., 1994)。

女性患有抑郁症和焦虑症的可能性大约是男性的两倍 (Regier et al., 1993)，遭遇创伤性经历后引起创伤性应激的可能性也是男性的两倍 (Breslau, 2009; Kessler et al., 1995)，即使二者遭受相同类型的创伤经历也是如此 (Luxton et al., 2010)。考虑到 HPA 轴与月经周期密切相关的下丘脑-垂体-卵巢轴 (Hypothalamic - Pituitary -Ovary, HPO) 有解剖学重叠和生理激素相互影响，女性的 HPA 轴功能失调可能是情绪障碍在男性和女性中存在差异的原因之一。HPO 轴分泌的性激素能调节 HPA 轴的激活与反馈 (Conrad et al., 2004)，例如，雌激素能促进肾上腺皮质激素结合球蛋白 (Corticoid binding globulin, CBG) 的合成，而 CBG 能结合 90% 的游离皮质醇 (Siiteri et al., 1981)。因此无论在基线还是在应激条件下，雌激素都影响 HPA 轴的激活和反馈 (Kirschbaum et al., 1999; Kumsta et al., 2007)。而 HPA 轴活动也能调节 HPO 轴激素的分泌，例如，人类的 HPA 轴激活参与了启动排卵前的黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 的激增过程 (Kerdelhué et al., 2002)。与 PMS 密切相关的 HPO 轴活动表现出与 HPA 轴的双向联系，这提示考察 PMS 女性的 HPA 轴功能表现有其神经内分泌基础。

PMS 女性的 HPA 轴功能失调现象已经在临床研究中被证实，但现有的关于 PMS 女性 HPA 轴功能失调的研究并没有得出一致的结果 (Girdler et al., 2007; Lee et al., 2012; Huang et al., 2015)。首先，静息条件下 PMS 女性 HPA 轴功能状态的测量结论不一。例如，Parry 等人 (2000) 考察了 PMDD 女性和控制组女性在卵泡中期和黄体晚期的一个晚上每隔 30 分钟的皮质醇水平，结果没有发现两组被试在皮质醇水平上的差异。但与此相反的是，Rabin 等人 (1990) 的研究却发现，PMS 女性的晚上血浆皮质醇浓度低于控制组女性。最近的研究还采用更为稳定的皮质醇觉醒反应 (Cortisol-awakening response, CAR) 作为静息条件下 HPA 轴活动的特异指标，发现 PMS 组女性表现出迟钝的 CAR 活动形态和峰值延迟 (Beddig et al., 2019; Hou et al., 2019)。其次，急性应激条件下 PMS 女性 HPA 轴功能状态的测量结论不一。采用心理性压力源能诱发相对稳健的 HPA 轴活动，因此大部分研究多采用特里尔社会应激测试(Trier social stress test, TSST)、演讲和口算任务(Huang et al., 2015; Girdler et al., 1998, 2001)，这些研究结果比较一致地发现，与控制组女性相比，PMS 女性表现出迟钝的 HPA 轴生理反应模式。但也有研究没有发现显著差异 (Oda et al. ,2007)。采用生理性压力源的研究相对较少，Roca 等人(2003)的研究采用运动应激源发现，PMS 女性在黄体期不能表现出正常的 HPA 轴反应 (血浆皮质醇和 ACTH) 增加，但 Parry 等人 (1994)使用光疗并未发现 PMS 女性和对照组的差异。

Kiesner 和 Granger (2016) 综述了 38 篇关于 PMS 女性的基于皮质醇水平的 HPA 轴功能失调的实验文章，通过梳理有显著结果和未发现显著结果的研究的主要结论，他们认为很少有证据表明 PMS/PMDD 女性表现出与正常女性不同的皮质醇平均水平差异。然而，该文对于研究结果属于定性分析，使得结论的主观性较强，无法解决 PMS 女性皮质醇水平差异中存在的争议，以及以往研究结论各异的真正原因。因此，有必要使用元分析的方

法，将具备可比性的研究进行定量综合，以增加统计学检验效能，更精确地讨论 PMS 女性基于皮质醇水平的 HPA 轴功能失调的特征。

为与 Kiesner 和 Granger (2016) 的综述结果形成比较，本研究参考其对以往研究的分类方式。具体来说，PMS 女性的 HPA 轴功能失调可以分为三大部分，基线状态下、面临环境挑战时和面临药物作用时。环境挑战研究通过在实验室中操纵环境条件来制造压力 (包括生理性压力源和心理性压力源)，从而实现了对 PMS/PMDD 女性在月经周期中的压力反应失调进行测试，常见的有 TSST 任务、心算任务、公众演讲任务、冷压痛测试(Cold pressor test, CPT)、stroop 色词任务(Stroop colour word test, CWT)、电脑游戏和作业等。考虑到药物作用下的研究涉及的病理机制偏离本研究所关注的压力失调，本研究只关注基线状态下和面临环境挑战时的研究，同时将药物作用相关研究中的基线测量结果提取出来合并至基线研究中。同时，皮质醇测量方式、皮质醇测量时间、PMS/PMDD 样本量和诊断类型被认为是以往研究结果不一的可能原因 (Kiesner & Granger, 2016)，在本研究中被纳入调节变量进行考察。考虑到女性激素分泌随年龄的变化、以及不同地区的社会文化对月经态度的影响，我们还考察了被试年龄和研究地区对研究结果的调节作用。此外，参考以往 PMS 研究中对于月经周期的分类，本研究重点考察月经周期中黄体期和卵泡期的结果。

本研究的目标是采用元分析方法，对已有的关于 PMS 女性 HPA 轴功能失调的实验研究进行重新整理、计算效应量，系统地考察 PMS 女性基于皮质醇水平的 HPA 轴功能失调，分析影响结果异质性的调节变量，以期为现有研究的不一致结论提供更加客观、全面的信息。

2 方法

2.1 文献检索

文献检索的电子数据库包括 Web of Science, PubMed, PsycINFO 三个数据库，同时采用文献回溯的方法和 Google Scholar 进行文献补查。检索的时限为 1990 年 1 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日。基于本文的主题选择了检索关键词，检索词组集为：(premenstrual syndrome OR PMS OR premenstrual dysphoric disorder OR PMDD) AND (Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis OR HPA OR cortisol)。

2.2 文献的纳入与排除

文献纳入标准包括：(1)研究为实证研究，且包含实验组和对照组，其中实验组为 PMS/PMDD 女性 (若研究使用其他术语，则观察是否与 PMS/PMDD 属于同等概念)，而对照组为普通女性；(2)研究存在基线状态下或面临环境挑战时 (或药物相关研究中的基线状态) HPA 轴的测量指标——皮质醇水平；(3)研究报告数据完整，比如平均数、标准差和样本量等。

文献排除标准包括：(1)重复文献；(2)文献为综述、会议摘要、专利、硕博论文、观察性研究或调查性研究；(3)动物研究；(4)不具备可比、可合并基础的文献：研究设计 (如分

组方式、任务设置等) 方面有明显的异质性，或因结果指标所报告的数据类型不统一而无法提取资料 (经联系作者后依然无法取得分析所需数据) 进行统计分析的文献。

文献筛查开始前，预先在国际元分析预注册网站 PROSPERO 上进行登记元分析方案，注册号为 CRD42022358646。

2.3 文献筛查过程与结果

如图 1 所示，文献筛查包括检索、初筛、确认和纳入 4 个阶段。两名评价者 (本文第一和第二作者) 依据纳入和排除标准独立进行筛查，确定最终纳入元分析的文献。其中，符合要求的共 32 篇, 总样本量为 1280 人，所有被试的平均年龄范围为 20.86 ~ 38.70 (岁)。

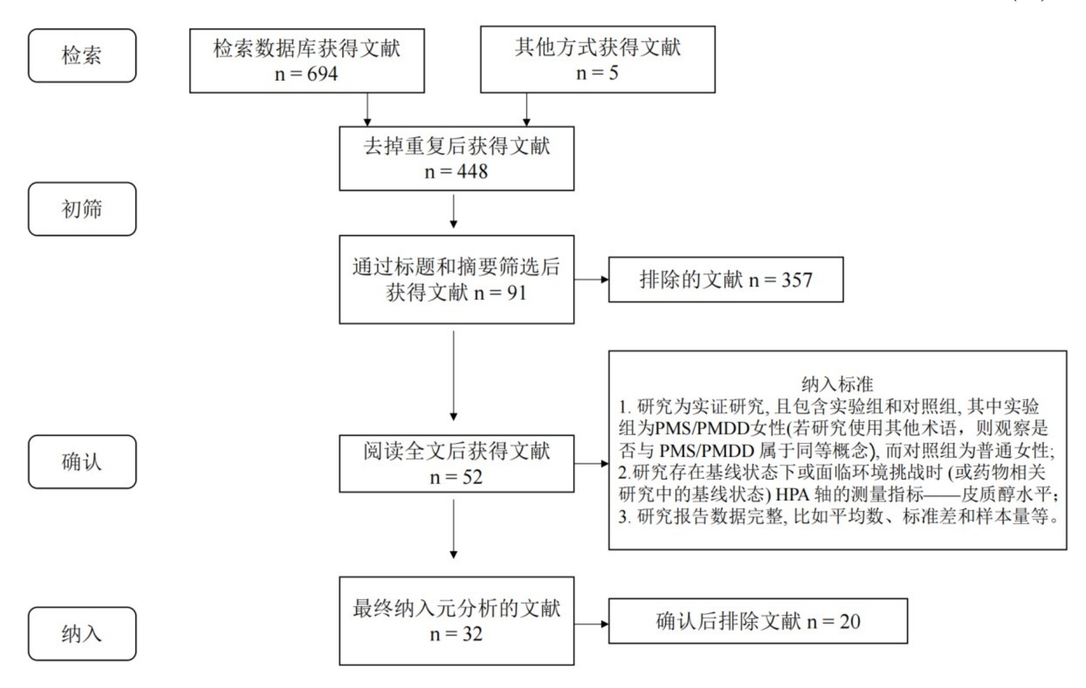


图 1 文献检索和筛选流程图

2.4 文献编码与效应量计算

对纳入元分析的研究进行调节变量编码，包括：(1)皮质醇测量方式：唾液皮质醇、血液皮质醇和尿液皮质醇；(2)皮质醇测量时间：上午、下午、晚上、全天和未说明；(3)研究地区：亚洲、美洲和欧洲；(4)诊断类型：PMS、PMDD；此外，PMS/PMDD 组样本量和被试平均年龄为连续型调节变量，无需作分类编码。文献具体编码见表 1。文献的效应值信息主要包括变量的均值、标准差、*t* 值和 *F* 值等样本统计数据。

本研究使用 Cohen's *d* 作为 PMS/PMDD 组与对照组差异的效应值。使用开源软件 R 4.1.1 的 “esc” 程序包计算 Cohen's *d* 。对效应进行编码，使正的 *d* 值对应 PMS/PMDD 组相比对照组更高的皮质醇水平，而负的 *d* 值对应 PMS/PMDD 组相比对照组更低的皮质醇水平。如果一项研究设置多种条件或多项试验可得到多个效应量，会占据较大的权重，容易导致结果偏差 (Borenstein, 2009)。因此，对于多测量结果的研究，如涉及不同研究类型的研究结果，分析是否为本研究关注的基线研究和环境挑战研究：如果是，则按照这些条件分解为多项独立研究，分别计算其效应量；反之，则先合并处理后，再将平均合并效

应量纳入整体分析 (张文芸 等, 2021)。

表 1 纳入元分析的研究的相关信息（32 篇）

研究	PMS/PMDD 组样本量及年龄（岁）	对照组样本量及年龄（岁）	皮质醇测量方式及测量时间	地区	Cohen's *d*（黄体期）	主要结果
Hou et al. (2019)	*n* = 32 年龄：22.47 ± 2.2	*n* = 36 年龄：22.28 ± 2.43	唾液皮质醇 上午（CAR）	亚洲	− 0.038	基线：黄体期和卵泡期的皮质醇：PMS <对照组
Beddig et al. (2019)	*n* = 61 年龄：29.4 ± 5.8	*n* = 61 年龄：29.5 ± 5.1	唾液皮质醇 上午（CAR）	欧洲	0.056	基线：PMDD 组 CAR 峰值延迟
Huang et al. (2015)	*n* = 13 年龄：26.30 ± 6.20	*n* = 13 年龄：26.30 ± 6.20	唾液皮质醇 下午.	亚洲	− 0.066	基线：黄体期和卵泡期的皮质醇：PMS <对照组
					− 0.121	TSST 挑战：黄体期和卵泡期的皮质醇：PMS <对照组
Fleischman et al. (2014)	*n* = 63 年龄：34.02 ± 7.43	*n* = 64 年龄：34.29 ± 8.3	血液皮质醇 上午	美洲	0.002	基线：仅在 MRMD 女性中，有虐待史的皮质醇含量小于无虐待史的女性
Segebladh et al. (2013)	*n* = 26 年龄：37.8 ± 6.9	*n* = 30 年龄：37.6 ± 6.2	血液皮质醇 上午	欧洲	0.003	基线：在任何阶段，PMDD 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Matsumoto et al. (2012)	*n* = 11 年龄：29.0 ± 2.7	*n* = 18 年龄：29.1 ± 2.1	唾液皮质醇 全天	亚洲	− 0.025	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Klatzkin et al. (2010)	*n* = 27 年龄：32.43 ± 2.34	*n* = 27 年龄：34.28 ± 2.34	血液皮质醇 上午	美洲	− 0.094	基线：组别差异显著，仅在具有抑郁史的女性中，PMDD 女性具有比非 PMDD 女性更低的皮质醇浓度
Oda et al. (2007)	*n* = 7 年龄：21.56 ± 4.15	*n* = 7 年龄：20.86 ± 3.41	唾液皮质醇 下午	亚洲	/	基线：未呈现
					− 0.091	公开演讲任务：两组的皮质醇水平均无显著差异
Inoue et al. (2007)	*n* = 15 年龄：24.98 ± 5.57	*n* = 9 年龄：23.7 ± 5.6	血液皮质醇 上午	亚洲	− 0.024	基线：在任何阶段，PMS/PMDD 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Girdler et al. (2007)	*n* = 25 年龄：32.92 ± 1.85	*n* = 42 年龄：34.71 ± 1.44	血液皮质醇 上午	美洲	− 0.028	基线：2 个月经阶段，PMDD 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
					− 0.226	TSST 修改版挑战：2 个月经阶段，无显著组别差异；但有创伤经历的 PMDD 女性在静息和外界压力状态下都有更高的血压和血管阻力指数
Nyberg et al. (2005)	*n* = 14 年龄：35.1 ± 1.3	*n* = 12 年龄：29.9 ± 1.6	血液皮质醇 全天	欧洲	0.295	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Lombardi et al. (2004)	*n* = 20	*n* = 20	血液皮质醇	欧洲	0.055	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质

	年龄：25.2 ± 3.2	年龄：26.2 ± 2.8	上午			醇水平均无显著差异
Roca et al. (2003)	n = 6 年龄：37.7 ± 1.6	n = 8 年龄：34 ± 1.8	血液皮质醇 上午	美洲	/ － 1.512	基线：未呈现 跑步机任务：黄体期的皮质醇：PMS < 对照组
Girdler et al. (2003)	n = 28 年龄：33.96 ± 1.57	n = 28 年龄：33.16 ± 1.6	血液皮质醇 全天	美洲	－ 0.435	基线：无论是否有虐待史，2 个月经周期，PMDD < 对照组
					/	演讲与心理算术：有虐待史的对照组有迟钝的皮质醇反应；PMDD 女性在黄体期皮质醇反应比卵泡期迟钝，对照组则无差异
Straneva et al. (2002)	n = 27 年龄：33.8 ± 5.5	n = 27 年龄：33.2 ± 6.5	血液皮质醇 全天	美洲	－ 0.637	基线：2 个月经周期的皮质醇水平：PMDD < 对照组
					－ 0.654	缺血性疼痛测试：2 个月经周期的皮质醇水平：PMDD < 对照组
Girdler et al. (2001)	n = 24 年龄：33.5 ± 1.3	n = 12 年龄：32 ± 1.9	血液皮质醇 全天	美洲	－ 0.749	基线：黄体期的皮质醇：PMDD < 对照组
					－ 0.749	演讲与心理算术：黄体期的皮质醇：PMDD < 对照组
Rasgon et al. (2000)	n = 5 年龄：24 ± 0	n = 5 年龄：27 ± 4	血液皮质醇 上午	美洲	0.477	基线：黄体期的皮质醇：PMS > 对照组
Parry et al. (2000)	n = 15 年龄：36 ± 4.1	n = 15 年龄：37.2 ± 5.8	血液皮质醇 晚上	美洲	－ 0.139	基线：对照组皮质醇到达峰值的时间在黄体期比卵泡期更早
					/	睡眠剥夺：PMDD 在黄体期皮质醇到达峰值的时间比对照组早 2 小时
Steiner et al. (1999)	n = 9 年龄：36.3 ± 6	n = 9 年龄：38.7 ± 4.5	血液皮质醇 上午	美洲	－ 0.114	基线：在任何阶段，PMDD 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Woods et al. (1998a)	n = 21 年龄：36 ± 5.1	n = 26 年龄：36 ± 5.1	尿液皮质醇 下午	美洲	0.084	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Woods et al. (1998b)	n = 20 年龄：36	n = 26 年龄：36	尿液皮质醇 下午	美洲	0.097	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Girdler et al. (1998)	n = 12 年龄：34.8	n = 12 年龄：33.1	血液皮质醇 全天	美洲	－ 0.847	基线：2 个月经周期的皮质醇：PMDD < 对照组
					－ 0.847	演讲与心理算术：2 个月经周期的皮质醇：PMDD < 对照组
Bloch et al. (1998)	n = 10 年龄：38.4 ± 5.3	n = 10 年龄：30.6 ± 5.5	血液皮质醇 上午	美洲	0.175	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Woods et al. (1997)	n = 10 年龄：40	n = 11 年龄：40	尿液皮质醇 未说明	美洲	0.129	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异

Su et al. (1997)	n = 10 年龄：35.1 ± 5.6	n = 10 年龄：30.8 ± 4.9	血液皮质醇 上午	美洲	－0.121	基线：黄体期的皮质醇：PMDD < 对照组
Bancroft et al. (1995)	n = 17 年龄：35.2 ± 5.9	n = 14 年龄：31.0 ± 7.9	血液皮质醇 上午	美洲	－0.613	基线：2 个月经周期的皮质醇：PMS < 对照组
Parry et al. (1994)	n = 20 年龄：36 ± 1.5	n = 11 年龄：36 ± 0.9	血液皮质醇 晚上	美洲	/	基线：与卵泡期相比，LLPDD 组在黄体期皮质醇峰值更早，而对照组则相反；未测试平均水平差异
					/	光疗：在任何阶段，两组的皮质醇水平均无显著差异
Facchinetti et al. (1994)	n = 28 年龄：35.3	n = 14 年龄：30.3	血液皮质醇 上午	欧洲	－0.454	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异
Rabin et al. (1990)	n = 7 年龄：34 ± 5	n = 7 年龄：32 ± 6	血液皮质醇 下午	美洲	－0.966	基线：2 个月经周期的皮质醇：PMS < 对照组
Mortola et al. (1989)	n = 16 年龄：21-36	n = 16 年龄：21-36	血液皮质醇 未说明	美洲	0.610	基线：2 个月经周期的皮质醇：PMS < 对照组
Watts et al. (1985)	n = 35 年龄：35	n = 11 年龄：32	血液皮质醇 全天	欧洲	－1.219	基线：黄体期的皮质醇：PMT > 对照组
Varma et al. (1984)	n = 25 年龄：29.5	n = 10 年龄：28.6	血液皮质醇 上午	欧洲	－0.043	基线：在任何阶段，PMS 组和对照组的皮质醇水平均无显著差异；与对照组相比，12 例重度 PMS 患者中有 6 例表现出较高的黄体期皮质醇

注：PMS: premenstrual syndrome, 经前期综合征；PMDD: premenstrual dysphoric disorder, 经前期心境不良障碍；MRMD: menstrually related mood disorder, 月经相关情绪障碍；LLPDD: late luteal phase dysphoric disorder, 黄体晚期焦虑障碍；PMT: premenstrual tension, 经前紧张；n: 样本量；CAR: cortisol-awakening response, 皮质醇觉醒反应

2.5 统计方法

采用开源软件 R 4.1.1 的“meta”和“metafor”程序包进行元分析。

采用 Q 检验和 I^2 统计量来检验研究间的异质性。Q 值显著表示研究之间存在异质性；I^2 描述研究之间的方差在总体方差中所占比例，$I^2 \leq 25\%$表明低异质性，$I^2 \geq 75\%$表明高异质性 (Huedo-Medina et al., 2006)。

对统计结果进行敏感性分析，通过改变统计模型 (固定/随机) 和排除含特殊被试群体 (有抑郁史、创伤经历) 的研究来观察结果的变化，以检验结果的稳定性。采用漏斗图法和 Egger 线性回归检验所纳入的文献是否存在发表偏倚。

3 结果

如表 1 所示，最终有 32 篇符合标准的文献被纳入元分析，其中，29 篇涉及基线研究 (其中 3 篇基线数据无法提取)，10 篇涉及环境挑战研究 (其余 22 篇只测量了基线或面临药物作用下的数据)。

3.1 主效应检验

3.1.1 基线研究的黄体期皮质醇含量

如图 2 所示，随机效应模型分析了 PMS/PMDD 女性和普通女性在基线研究中黄体期皮质醇含量的差异，效应量 Cohen’s d 为 －0.14，双侧检验 p 值为 0.02，95% 的置信区间为 [–0.25, –0.02]。这说明 PMS/PMDD 女性在基线研究的黄体期皮质醇含量显著低于普通女性。

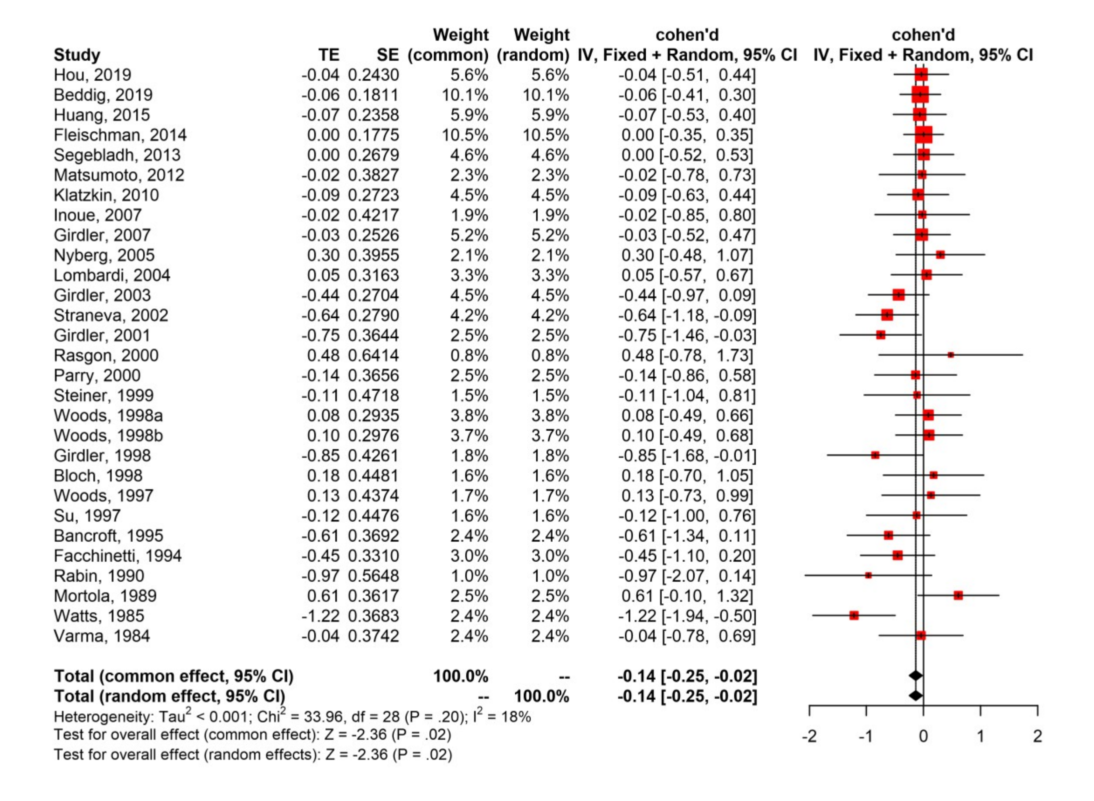


图 2 基线研究的黄体期皮质醇差异(Cohen’s d)森林图

注：随机森林图 2-5 是由开源软件 R 4.1.1 的 “meta”程序包生成，其中 common effect 指固定效应，random effect 指随机效应。TE (Estimated treatment effect) 指估计的处理效应值 (Cohen’s *d*)，SE (Standard error of treatment estimate) 指效应值的标准误差。

3.1.2 基线研究的卵泡期皮质醇含量

如图 3 所示，随机效应模型分析了 PMS/PMDD 女性和普通女性在基线研究中卵泡期皮质醇含量的差异，效应量 Cohen’s *d* 为 －0.13，双侧检验 *p* 值为 0.10，95%的置信区间为 [–0.29, 0.03]。这说明 PMS/PMDD 女性和普通女性在基线研究中卵泡期皮质醇含量不存在显著差异。

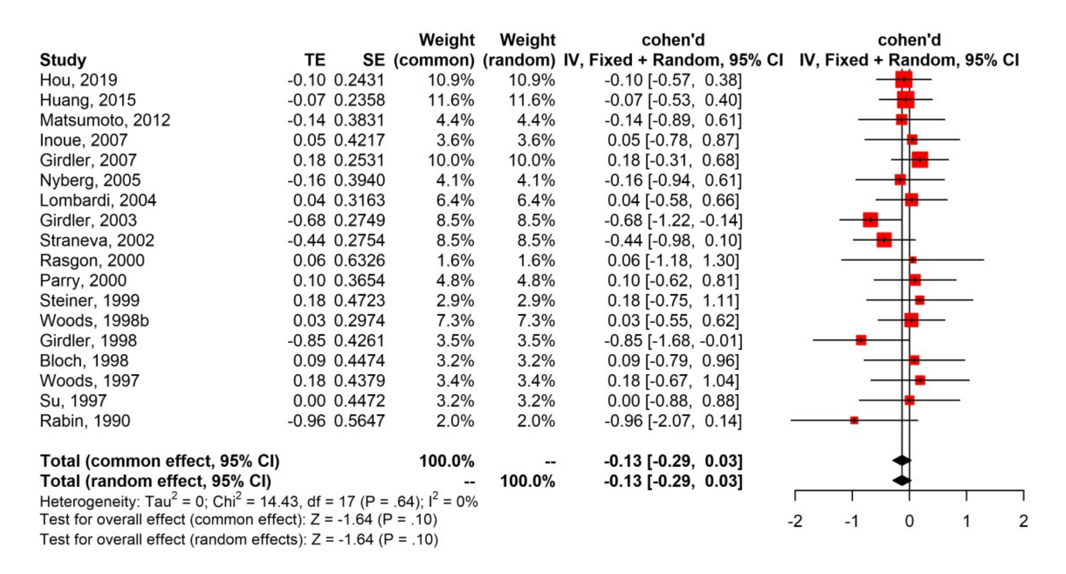


图 3 基线研究的卵泡期皮质醇差异(Cohen’s *d*)森林图

3.1.3 环境挑战研究的黄体期皮质醇反应

如图 4 所示，随机效应模型分析了 PMS/PMDD 女性和普通女性在环境挑战研究中黄体期皮质醇含量的差异，效应量 Cohen’s *d* 为 －0.48，双侧检验 *p* 值为 0.001，95%的置信区间为 [–0.77, –0.18]。这说明 PMS/PMDD 女性在环境挑战研究的黄体期皮质醇含量显著低于普通女性。

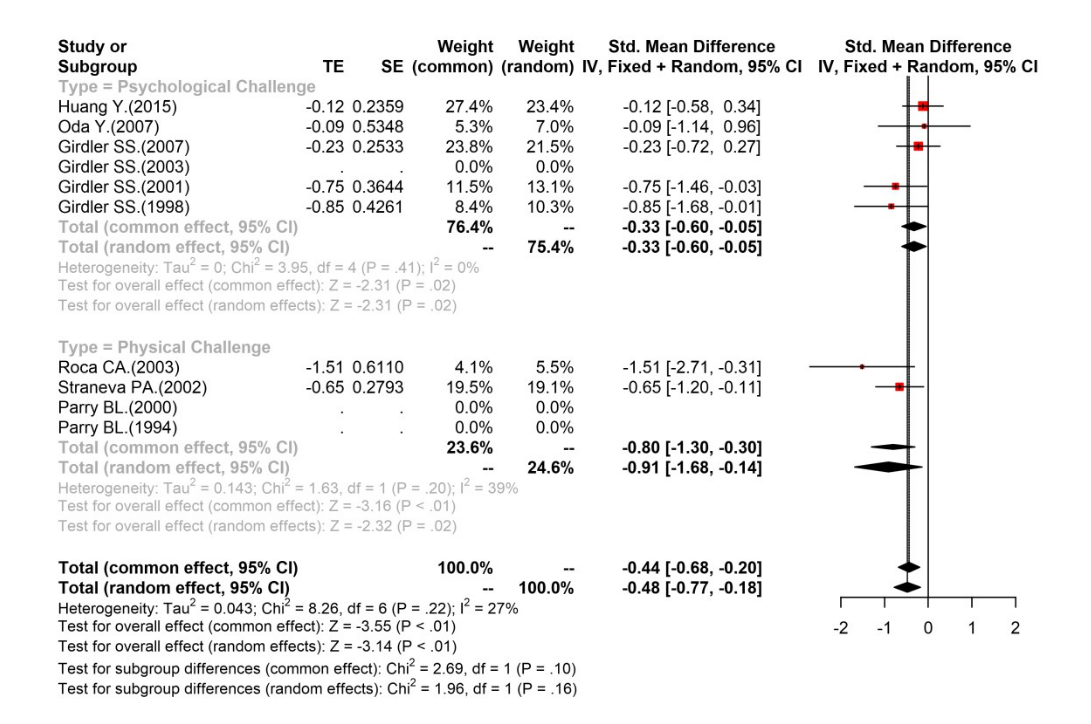


图 4 环境挑战研究的黄体期皮质醇差异(Cohen’s *d*)森林图

3.1.4 环境挑战研究的卵泡期皮质醇反应

如图 5 所示，随机效应模型分析了 PMS/PMDD 女性和普通女性在环境挑战研究中卵泡期皮质醇含量的差异，效应量 Cohen’s *d* 为 －0.25，双侧检验 *p* 值为 0.07，95%的置信区间为 [–0.51, 0.02]。这说明 PMS/PMDD 女性和普通女性在环境挑战研究中卵泡期皮质醇含量不存在显著差异。

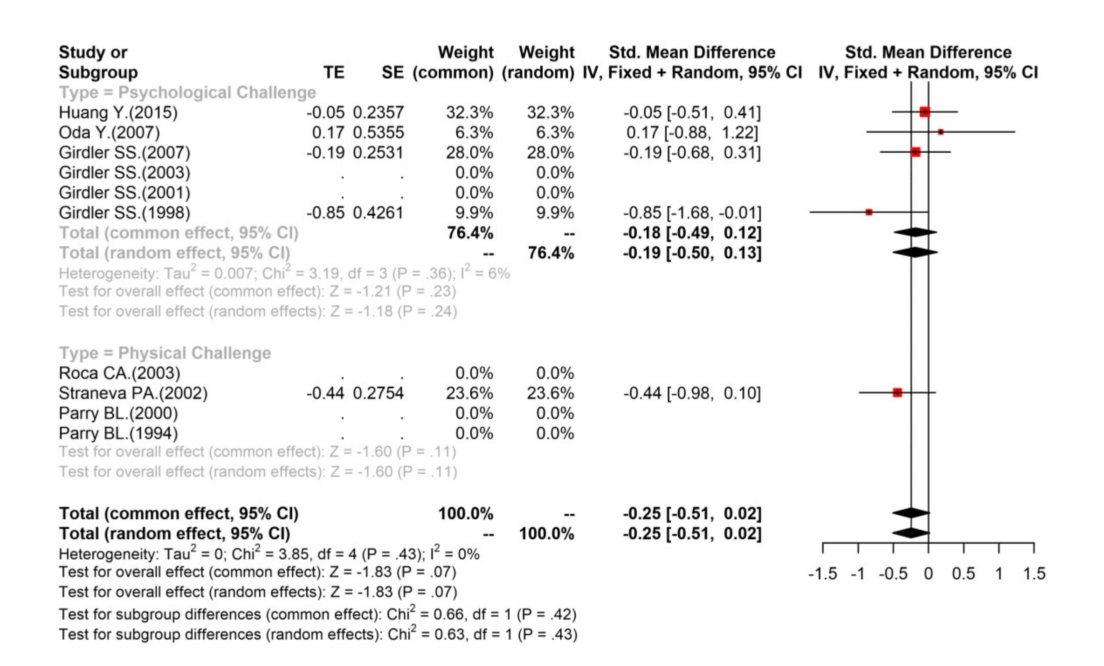


图 5 环境挑战研究的卵泡期皮质醇差异(Cohen’s *d*)森林图

3.2 异质性检验

对基线研究的黄体期皮质醇含量、基线研究的卵泡期皮质醇含量、环境挑战研究的黄体期皮质醇含量和环境挑战研究的卵泡期皮质醇含量这四个结果变量进行异质性检验。如图 2 至图 5 所示，Q 检验均不显著，除环境挑战研究的黄体期皮质醇差异 ($I^2 = 27\%$) 之外的三个结果变量的 I^2 均小于 25%，均未发现显著的异质性。

3.3 亚组分析

尽管异质性分析未表现出高异质性，但为与 Kiesner 和 Granger (2016) 的综述结果形成比较，采用随机效应模型进行亚组分析，考察皮质醇测量方式、皮质醇测量时间、地区和诊断类型这四个分类变量，以及 PMS/PMDD 组样本量和被试年龄这两个连续变量是否对基线研究的黄体期皮质醇差异这一结果变量起到调节作用 (分类变量的结果见表 2)。

表 2 调节变量随机模型分析(分类变量)

调节变量	同质性分析			类别	独立样本	双侧检验			
	Q_B	*df*	*p*			点估计	下限	上限	*p*
皮质醇测量方式	2.81	2	0.25	唾液	4	－0.05	－0.28	0.18	0.66
				血液	22	－0.22	－0.39	－0.04	0.02
				尿液	3	0.10	－0.27	0.47	0.23
皮质醇测量时间	10.73	4	0.03	上午	15	－0.06	－0.21	0.08	0.39
				下午	3	0.02	－0.28	0.33	0.89
				晚上	2	－0.44	－1.22	0.34	0.27
				全天	7	－0.52	－0.87	－0.18	0.003
				未说明	2	0.41	－0.13	0.96	0.141
地区	0.57	2	0.75	亚洲	4	－0.05	－0.33	0.24	0.76
				欧洲	7	－0.18	－0.50	0.13	0.26
				美洲	18	－0.16	－0.34	0.01	0.07
诊断类型	2.42	1	0.12	PMS	19	－0.06	－0.21	0.09	0.21
				PMDD	11	－0.25	－0.42	－0.07	0.47

注：皮质醇测量时间中“全天”指原文献中的测量时间未限制在上午、下午或晚上，而是分布在一天中的各个时间；在诊断类型作为调节变量时，将 Inoue et al. (2007)拆分为 PMS 组和 PMDD 组两个研究

3.3.1 皮质醇测量方式

三种皮质醇测量方式的效应量分别为：d(唾液) = –0.05；d(血液) = –0.22；d(尿液) = 0.10。三种方式的组内异质性分别为 I^2(唾液) = 0%；I^2(血液) = 31%；I^2(尿液) = 0%。组间异质性检验表明三种方式的效应量不存在显著差异，Q_B = 2.81，p = 0.25，这提示皮质醇测量方式对基线研究的黄体期皮质醇含量无显著调节作用。

3.3.2 皮质醇测量时间

五种皮质醇测量时间的效应量分别为：d(上午) = –0.06；d(下午) = 0.02；d(晚上) = –0.44；d(全天) = –0.52；d(未说明) = 0.41。组内异质性分别为 I^2(上午) = 0%；I^2(下午) = 0%；I^2(晚上) = 44%；I^2(全天) = 34%；I^2(未说明) = 0%。组间异质性检验表明五种皮质醇测量时间的效应量存在显著差异，Q_B = 10.73，p = 0.03，这提示皮质醇测量时间对基线研究的黄体期皮质醇含量存在显著的调节作用。

3.3.3 地区

地区的效应量分别为：d(亚洲) = –0.05；d(欧洲) = –0.18；d(美洲) = –0.16。组内异质性分别为 I^2(亚洲) = 0%；I^2(欧洲) = 48%；I^2(美洲) = 22%。组间异质性检验表明三种方式的效应量不存在显著差异，Q_B = 0.57，p = 0.75，这提示地区对基线研究的黄体期皮质醇含量无显著调节作用。

3.3.4 诊断类型

诊断类型的效应量分别为：d(PMS) = –0.06；d(PMDD) = –0.25。组内异质性分别为 I^2(PMS) = 20%；I^2(PMDD) = 0%。组间异质性检验表明两种诊断类型的效应量不存在显著差异，Q_B = 2.42，p = 0.12，这提示诊断类型对基线研究的黄体期皮质醇含量无显著调节作用。

3.3.5 PMS/PMDD 组样本量和被试平均年龄

PMS/PMDD 组样本量和被试平均年龄为连续型调节变量，作为调节因子纳入之前的随机效应模型中进行元回归分析。PMS/PMDD 组样本量 (b = 0.0008, SE = 0.0035, p = 0.82) 和被试平均年龄 (b = –0.01, SE = 0.01, p = 0.24) 的回归系数均不显著。

3.4 发表偏倚检验

漏斗图横轴是标准化均差 (效应量)，纵轴为其标准误差。若漏斗图的效应量左右分布均匀对称，则说明元分析无发表偏倚性，反之则有发表偏倚性 (Rothstein et al., 2005)。根据生成的漏斗图 (图 6)，初步判断

存在发表偏倚。

进一步采用 Egger 线性回归检验来检验发表偏倚，如果 Egger 线性回归检验的回归方程截距越接近 0，则存在发表偏差的可能性越小 (Egger et al., 1997)。本研究中的截距值 0.21，p = 0.39，说明

存在发表偏倚。

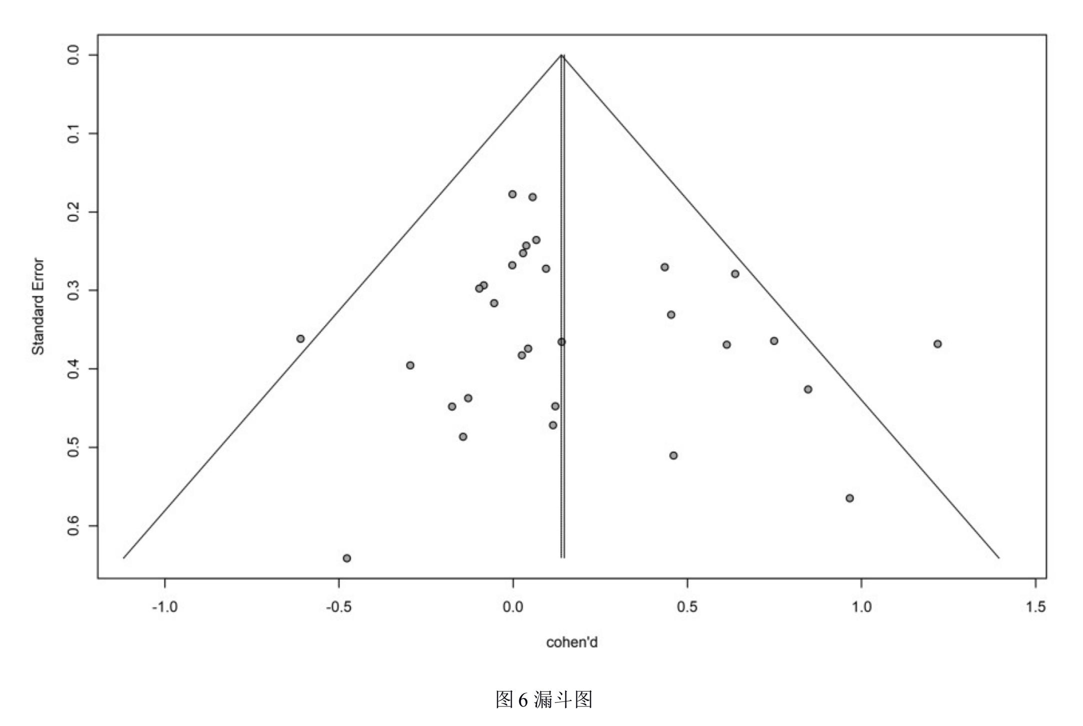


图 6 漏斗图

3.5 敏感性分析

相比于固定效应模型，随机效应模型往往与现实更加吻合，且可以同时考虑研究内和研究间的变异情况，减小评估误差，本研究选择随机效应模型进行元分析和结果报告。同时，改变统计模型为固定效应模型后发现，综合效应量的显著性并未发生明显的改变。

排除包含抑郁史、创伤经历的研究后，PMS/PMDD 女性和普通女性在基线研究中黄体期的皮质醇差异 (Cohen's d = –0.16, 95% CI [–0.31, 0.00], p = 0.05) 与排除前无明显差异，卵泡期的皮质醇差异 (Cohen's d = –0.11, 95% CI [–0.29, 0.06], p = 0.21) 与排除前无明显差异，但 p 值更大；PMS/PMDD 女性和普通女性在环境挑战研究中黄体期的皮质醇差异 (Cohen's d = –0.56, 95% CI [–0.91, –0.20], p = 0.002) 比排除前有所增加，卵泡期的皮质醇差异 (Cohen's d = –0.28, 95% CI [–0.64, 0.08], p = 0.13) 与排除前无明显差异，但 p 值更大。

4 讨论

本研究系统考察了以往测试了 PMS/PMDD 与 HPA 轴功能指标皮质醇水平之间关系的研究。在基线研究中，PMS 女性黄体期的皮质醇含量显著低于普通女性，且受到皮质醇测量时间的调节作用；PMS 女性卵泡期的皮质醇含量与普通女性无显著差异。环境挑战研究的结果类似，PMS 女性黄体期的皮质醇含量显著低于普通女性，但卵泡期的皮质醇含量与普通女性无显著差异。

经前期综合征作为一种特殊的应激相关疾病，经前不适症状在经前出现在经后消失，这一稳定且爆发的现象反映为一种急性应激；经前不适症状伴随育龄期女性约 30 年，这一长期现象反映为一种慢性应激。环境挑战研究和基线研究分别探索 PMS 女性两种条件下 HPA 轴的活动模式，为 PMS 的病理机制提供了更深入的理解。

来自环境挑战研究的结论与 Kiesner 和 Granger (2016) 一致，认为环境挑战的研究提供了 PMS/PMDD 女性 HPA 轴钝化的重要支持。尽管 Kiesner 和 Granger 对其中来自同一实验室的研究 (Girdler et al., 2001, 2003) 表示了对样本的非独立性和跨研究冗余效应的担忧，本研究通过效应量的计算和合并排除了这种影响。而在基线研究中，Kiesner 和 Granger 观察到来自不同研究的相互矛盾的结论，但概括性地否定了有显著结果的研究，本研究通过定量分析得到了与其相反的结论。此外，本研究对调节变量的考察结果与 Kiesner 和 Granger 的结论一致，未发现皮质醇测量方式、PMS/PMDD 样本量和诊断类型的调节作用，但发现皮质醇的测量时间对研究结果有重要影响。

4.1 PMS 女性基线状态的低皮质醇症状

经前期负性症状作为一种应激事件每月重复发生，而部分女性不能很好地应对，表现出适应不良。人类和动物的研究都表明，慢性或者重复的应激暴露会引起神经生物系统的持久改变，尤其体现在 HPA 轴上 (Heim et al., 2001)。慢性应激暴露引起应激系统的长期激活会导致 HPA 轴系统的“磨损”，造成 HPA 轴对后续压力源的低反应性 (Lindley et al., 2004; Young & Breslau, 2004)。而皮质醇在调节个体对压力情境需求的反应能力方面起着关键作用 (Fries et al., 2009)。对压力源的皮质醇反应不足会导致对躯体和心理健康问题的脆弱性增加。这可能是经前期综合征产生的病理机制。

元分析发现，与对照组女性相比，PMS 女性表现出基线状态下的皮质醇反应迟钝。这支持目前一个流行的观点，即 HPA 轴活动减退是影响应激相关疾病形成和发展的重要因子 (Ehlert et al., 2001)。据此，我们认为迟钝的基线状态皮质醇反应是一个风险因素，可能在 PMS 的发展中起着病因学作用。但是要理解其在 PMS 形成与发展中的作用，还需未来进行前瞻性的纵向研究，来确定迟钝的基线状态皮质醇反应是否可以预测 PMS 的发生。

基线研究中的另一个主要发现是月经周期对 PMS 女性基线状态的低皮质醇症状影响较小，尽管黄体期和卵泡期的差异显著性不同，但表现出类似大小的效应值。类似地，Hou 等人 (2019) 使用 CAR 作为静息条件下应激功能状态的标识，发现 PMS 组女性在黄体期和卵泡期均表现出迟钝的 CAR 活动。这说明，基线状态主要反映的是对经前期不适症状的长期应激激活，以及这种长期激活的累积效应，因此，更多会受到特质而不是状态的影响然而，卵泡期的结果存在不稳定性，受到包含抑郁史、创伤经历的研究的影响。创伤经历可能代表着一种特质因素，影响了 PMS 女性 HPA 轴的表达。例如，Klaassens 等人 (2009) 发现，与没有创伤史的女性相比，那些在童年期受过创伤的女性表现出迟钝的 HPA 轴活动。未来研究应该在筛选被试时考虑抑郁史、创伤经历，并且通过全面的问卷筛查消除这些可能混淆因素的影响。

皮质醇测量时间存在调节作用，这显示了 HPA 轴的昼夜节律 (Young, Carlson, & Brown, 2001)，未来研究在设计和分析时应将时间效应纳入考察重点。研究并未显示出皮质醇测量方式的调节作用。在结果无差异的前提下，相比提取血液皮质醇的侵入性和提取

尿液皮质醇时肾脏功能对结果造成的可能影响，唾液皮质醇表现出非侵入性与结果可靠性有望成为考察 HPA 轴活动最常用的标识。此外，唾液收集还使应激研究能够摆脱实验室环境而在流动背景 (如被试家里) 中收集唾液样本，有助于实现大型横断面或纵向研究，为新一轮的研究浪潮打开大门 (黄雅梅 等, 2014)。

4.2 PMS 女性环境挑战研究中的低皮质醇症状

PMS 女性在压力条件下的内分泌轴功能状态与其基线状态表现一致，均表现出皮质醇的钝化反应，但压力条件下的效应量更大。基线状态下的 HPA 轴钝化体现了神经生物系统由于长期无效激活导致的持久改变，而环境挑战研究下的 HPA 轴钝化则直接说明了钝化的系统对于后续应激源的低响应能力 (Young & Breslau, 2004)。这与多数身心疾病的表现类似，如疲劳症、早年负性经历、PTSD 等在基线和环境挑战研究中都表现出迟钝的 HPA 轴反应，而肥胖症病人在基线和环境挑战研究中都表现出过度活跃的 HPA 轴反应。这表明，尽管不同疾病 HPA 轴调节异常的方向不同，基线状态和环境挑战研究表现出类似的 HPA 轴活动模式。

然而有关抑郁症(major depressive disorder, MDD) 的研究却没有得出基线和环境挑战下一致的 HPA 轴活动模式。抑郁症的研究发现，与健康人相比，MDD 病人存在迟钝的 CAR (Huber et al., 2006)，但在经历实验室 TSST 任务后表现出更为活跃的 HPA 轴活动 (Chopra et al., 2009)。由于 PMS/PMDD 和 MDD 存在高共病性(Strine et al., 2005)、部分重叠的表现症状 (American Psychiatric Association, 2013) 以及共享的风险因子 (Bertone-Johnson et al., 2014; Cheng et al., 2013; Wu et al., 2016)，许多研究人员认为 PMS/PMDD 是 MDD 的一种变体或亚型。然而，另一部分研究者认为 PMS/PMDD 应被看作独立于 MDD 的实体，例如，Hou 等人 (2021) 基于症状特征使用潜在剖面分析 (latent profile analysis, LPA) 将 PMS 和 MDD 区分开来。而本研究的结果中，PMS 并不像 MDD 那样在基线与环境挑战研究中的 HPA 轴失调方向存在差异，进一步说明了 PMS 与 MDD 疾病机制存在差异，应当属于不同的疾病类型。

元分析的结果表明，与对照组女性相比，PMS 女性对环境挑战的黄体期皮质醇反应迟钝，在卵泡期则无明显差异。环境挑战的结果与基线状态类似，黄体期是 PMS 女性症状表现最严重的阶段，可能为 PMS 女性提供了一个“易损背景”，更加难以有效地应对压力源。

此外，陈莅蓉等人 (2020) 认为，以往 PMS 女性 HPA 轴功能失调的研究存在不一致的结果，是因为压力诱发方式不同，即压力源存在差异。本研究进一步对这些研究的压力源进行细分，分为生理性压力源和心理性压力源，以检验压力源差异对结果的影响。如图 4 所示，黄体期的结果表明，无论面临需要较少认知资源参与的生理性压力源还是需要较多认知资源参与的心理性压力源，PMS 女性都表现出稳定的黄体期皮质醇反应迟钝。如图 5 所示，卵泡期的结果表明，对压力源进行细分后，PMS 女性的皮质醇反应迟钝均不再显著。

这初步表明，PMS 女性面临环境挑战的皮质醇反应迟钝更多与月经周期有关，而是否与压力任务需要的认知资源参与程度有关则有待进一步证明。

5 局限与展望

本研究在选取结果变量时只选取了皮质醇含量的平均水平，这是依赖于大部分研究报告的结果所选定的，但也限制了结果的丰富性。未来研究可以考虑包括皮质醇水平的多个参数，如峰值时间、曲线下面积；也可以包括 HPA 轴功能调节的其他参数，如去甲肾上腺素含量、促肾上腺皮质激素的含量。

由于研究测量的复杂性以及部分研究过于久远无法提取有效数据，本研究中环境挑战研究纳入元分析的文献数量相对较少。随着该领域内实证研究的逐渐增加，未来的元分析可以纳入更多的实验研究和结果变量，从而深入理解压力状态下 PMS 女性的 HPA 轴功能异常。

本研究基于皮质醇水平考察并得到了 PMS 女性在基线状态和面临环境挑战时的 HPA 轴钝化反应，相应地，未来研究可以使用应激调节来改善此类应激适应不良引发的应激相关疾病，研究表明采用心理干预如认知-行为应激管理 (cognitive-behavioral stress management)、音乐放松、肌肉放松、社会支持等方式能够减少环境挑战后的唾液皮质醇反应，并且这些效果能持续很长的时间 (Heinrich et al., 2003; Khalfa et al., 2003; Hammerfald et al., 2006)，这为将来干预和改善应激反应提供心理学基础。

致谢

衷心感谢香港教育大学特殊教育与辅导学系副教授蒋达博士为本文提出的宝贵建议。

参考文献

陈莅蓉, 孟瑶, 周仁来. (2020). 经前期综合征患者 HPA 轴功能失调的机制. *心理学通讯*, *3*(4), 237–243.
黄雅梅, 周仁来, 孙智颖, 吴梦莹. (2014). 人类应激内分泌轴功能状态的测量. *心理科学进展,* (4), 606–617.
李霞, 乔明琦. (2019). 经前期综合征回顾性诊断标准的多中心研究. *中医学报*，(2), 339–342.
张文芸, 李晓云, 姚俊杰, 叶倩, 彭微微. (2021). 自闭症谱系障碍个体的疼痛敏感性异常：来自元分析的证据. *心理学报*(06), 613–628.
American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington.
Bancroft, J., & Cook, A. (1995). The neuroendocrine response to d-fenfluramine in women with premenstrual depression. *Journal of Affective Disorders*, *36*(1-2), 57–64.
Beddig, T., Reinhard, I., & Kuehner, C. (2019). Stress, mood, and cortisol during daily life in women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD). *Psychoneuroendocrinology*, *109*, 104372.
Bertone-Johnson, E.R., Whitcomb, B.W., Missmer, S.A., Manson, J.E., Hankinson, S.E., & Rich-Edwards, J.W., (2014). Early life emotional, physical, and sexual abuse and the development of premenstrual syndrome: A longitudinal study. *Journal of Women's Health, 23*(9), 729–739.
Bloch, M., Rotenberg, N., Koren, D., & Klein, E. (2005). Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders. *Journal of Affective Disorders, 88* (1), 9–18.
Bloch, M., Schmidt, P. J., Su, T. P., Tobin, M. B., & Rubinow, D. R. (1998). Pituitary-adrenal hormones and testosterone across the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome and controls. *Biological Psychiatry*, *43*(12), 897–903.
Borenstein, M. (2009). *Effect sizes for continuous data.* In H. Cooper, L. V. Hedges, & J. C. Valentine (Eds.), *The handbook of research synthesis and meta-analysis* (p. 221–235). Russell Sage Foundation.
Breslau, N. (2009). The epidemiology of trauma, PTSD, and other posttrauma disorders. *Trauma, Violence, & Abuse*, *10*(3), 198–210.
Cheng H., S., Shih C., C., Yang K., Y., Chen T., K., Chang H., Y., & Yang C., Y. (2013). Factors associated with premenstrual syndrome—A survey of new female university students. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 29* (2), 100–105.
Chopra, K. K., Ravindran, A., Kennedy, S. H., Mackenzie, B., Matthews, S., Anisman, H.,... Levitan, R. D. (2009). Sex differences in hormonal responses to a social stressor in chronic major depression. *Psychoneuroendocrinology, 34*(8), 1235–1241.
Conrad, C. D., Jackson, J. L., Wieczorek, L., Baran, S. E., Harman, J. S., Wright, R. L., & Korol, D. L. (2004). Acute stress impairs spatial memory in male but not female rats: influence of estrous cycle. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 78*(3), 569–579.
Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal, 315*(7109), 629–634.
Ehlert, U., Gaab, J., & Heinrichs, M. (2001). Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Biological psychology*, *57*(1), 141–152.
Facchinetti, F., Fioroni, L., Martignoni, E., Sances, G., Costa, A., & Genazzani, A. R. (1994). Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine*, *56*(5), 418–422.
Fava, M., Pedrazzi, F., Guaraldi, G.P., Romano, G., Genazzani, A.R., & Facchinetti, F. (1992). Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. *Journal of Affective Disorders, 6* (4), 325–335.
Fleischman, D. S., Bunevicius, A., Leserman, J., & Girdler, S. S. (2014). Menstrually related mood disorders and a history of abuse: Moderators of pain sensitivity. *Health Psychology*, *33*(2), 147–154.
Freeman, E.W., Sammel, M.D., Rinaudo, P.J., & Sheng, L. 2004. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology, 103* (5), 960–966.
Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology, 72*(1), 67–73.
Gerber, M., Kalak, N., Elliot, C., Holsboer-Trachsler, E., Puehse, U., & Brand, S. (2013). Both hair cortisol levels and perceived stress predict increased symptoms of depression: An exploratory study in young adults. *Neuropsychobiology, 68*(2), 100–109.
Girdler, S. S., Leserman, J., Bunevicius, R., Klatzkin, R., Pedersen, C. A., & Light, K. C. (2007). Persistent alterations in biological profiles in women with abuse histories: Influence of premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychology*, *26*(2), 201–213.
Girdler, S. S., Pedersen, C. A., Straneva, P. A., Leserman, J., Stanwyck, C. L., Benjamin, S., & Light, K. C. (1998). Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Research*, *81*(2), 163–178.
Girdler, S. S., Sherwood, A., Hinderliter, A. L., Leserman, J., Costello, N. L., Straneva, P. A., . . . Light, K. C. (2003). Biological correlates of abuse in women with premenstrual dysphoric disorder and healthy controls. *Psychosomatic Medicine*, *65*(5), 849–856.

Girdler, S. S., Straneva, P. A., Light, K. C., Pedersen, C. A., & Morrow, A. L. (2001). Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biological Psychiatry*, *49*(9), 788‒797.

Halbreich, U., Borenstein, J., Pearlstein, T., & Kahn, L.S. (2003). The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology, 28*, 1–23.

Halbreich, U., & Endicott, J. (1985). Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 71* (4), 331–338.

Hartlage, S.A., Freels, S., Gotman, N., & Yonkers, K. (2012). Criteria for premenstrual dysphoric disorder secondary analyses of relevant data sets. *Archives of General Psychiatry, 69* (3), 300–305.

Halbreich, U., & Endicott, J. (1985). Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 71* (4), 331–338.

Hammerfald, K., Eberle, C., Grau, M., Kinsperger, A., Zimmermann, A., Ehlert, U., & Gaab, J. (2006). Persistent effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects—A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology, 31*(3), 333–339.

Hartlage, S.A., Arduino, K.E., & Gehlert, S. (2001). Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: A preliminary study. *Journal of Clinical Psychology, 57* (12), 1571–1578.

Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry, 158*(4), 575–581.

Heinrichs, M., Baumgartner, T., Kirschbaum, C., & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biological Psychiatry, 54*(12), 1389–1398.

Herane Vives, A., De Angel, V., Papadopoulos, A., Strawbridge, R., Wise, T., Young, A. H., ... Cleare, A. J. (2015). The relationship between cortisol, stress and psychiatric illness: New insights using hair analysis. *Journal of Psychiatric Research, 70*, 38–49.

Hou, L., Huang, Y., & Zhou, R. (2019). Premenstrual syndrome is associated with altered cortisol awakening response. *Stress*, *22*(6), 640-646.

Hou, L., & Zhou, R. (2021). Patterns of premenstrual syndrome and depression symptoms in Chinese female university students: Results of a latent profile analysis. *J Affect Disord*, *293*, 64‒70.

Huang, Y., Zhou, R., Wu, M., Wang, Q., & Zhao, Y. (2015). Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. *Stress*, *18*(2), 160‒168.

Huber, T. J., Issa, K., Schik, G., & Wolf, O. T. (2006). The cortisol awakening response is blunted in psychotherapy inpatients suffering from depression. *Psychoneuroendocrinology, 31*(7), 900–904.

Huedo-Medina, T. B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínez, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychological Methods*, *11*(2), 193–206.

Inoue, Y., Terao, T., Iwata, N., Okamoto, K., Kojima, H., Okamoto, T., . . . Nakamura, J. (2007). Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology*, *190*(2), 213‒219.

Karling, P., Wikgren, M., Adolfsson, R., & Norrback, K. (2016). Hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypersuppression is associated with gastrointestinal symptoms in major depression. *Journal of Neurogastroenterology and Motility, 22*(2), 292–303.

Kerdelhué, B., Brown, S., Lenoir, V., ronique, e., Queenan Jr, J. T., Jones, G. S., . . . Jones Jr, H. W. (2002). Timing of initiation of the preovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human. *Neuroendocrinology, 75*(3), 158–163.

Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Nelson, C. B., Hughes, M., Swartz, M., & Blazer, D. G. (1994). Sex and depression in the national comorbidity survey. II: Cohort effects. *Journal of Affective Disorders*, *30*(1), 15–26.

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, *52*(12), 1048–1060.

Khalfa, S., Bella, S. D., Roy, M., Peretz, I., & Lupien, S. J. (2003). Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Annals of the New York Academy of Sciences, 999*(1), 374–376.

Kiesner, J., & Granger, D. A. (2016). A lack of consistent evidence for cortisol dysregulation in premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *65*, 149‒164.

Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine, 61*(2), 154–162.

Klaassens, E. R., van Noorden, M. S., Giltay, E. J., van Pelt, J., van Veen, T., & Zitman, F. G. (2009). Effects of childhood trauma on HPA-axis reactivity in women free of lifetime psychopathology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(5), 889–894.

Klatzkin, R. R., Lindgren, M. E., Forneris, C. A., & Girdler, S. S. (2010). Histories of major depression and premenstrual dysphoric disorder: Evidence for phenotypic differences. *Biological Psychology*, *84*(2), 235‒247.

Klumbies, E., Braeuer, D., Hoyer, J., & Kirschbaum, C. (2014). The reaction to social stress in social phobia: Discordance between physiological and subjective parameters. *Plos One, 9* (8), e105670.

Kumsta, R., Entringer, S., Hellhammer, D. H., & Wüst, S. (2007). Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology, 32*(8), 1153–1157.

Lee, E. E., Nieman, L. K., Martinez, P. E., Harsh, V. L., Rubinow, D. R., & Schmidt, P. J. (2012). ACTH and cortisol response to Dex/CRH testing in women with and without premenstrual dysphoria during GnRH

Agonist-Induced hypogonadism and ovarian steroid replacement. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(6), 1887–1896.
Lindley, S. E., Carlson, E. B., & Benoit, M. (2004). Basal and dexamethasone suppressed salivary cortisol concentrations in a community sample of patients with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 55*(9), 940–945.
Lombardi, I., Luisi, S., Quirici, B., Monteleone, P., Bernardi, F., Liut, M., . . . Genazzani, A. R. (2004). Adrenal response to adrenocorticotropic hormone stimulation in patients with premenstrual syndrome. *Gynecological Endocrinology*, *18*(2), 79–87.
Lustyk, M. K., Gerrish, W., Shaver, S., & Keys, S. (2009). Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: A systematic review. *Archives of Women's Mental Health, 12*(2), 85–96.
Luxton, D. D., Skopp, N. A., & Maguen, S. (2010). Gender differences in depression and PTSD symptoms following combat exposure. *Depression and Anxiety*, *27*(11), 1027–1033.
Matsumoto, T., Asakura, H., & Hayashi, T. (2012). Increased salivary chromogranin A in women with severe negative mood states in the premenstrual phase. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *33*(3), 120–128.
McEwen, B.S., 2004. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1032*(1), 1–7.
Mortola, J. F., Girton, L., & Yen, S. S. (1989). Depressive episodes in premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *161*(6), 1682–1687.
Nyberg, S., Andersson, A., Zingmark, E., Wahlstrom, G., Backstrom, T., & Sundstrom-Poromaa, I. (2005). The effect of a low dose of alcohol on allopregnanolone serum concentrations across the menstrual cycle in women with severe premenstrual syndrome and controls. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(9), 892–901.
Oda, Y. (2007). Influences of premenstrual syndrome on psychophysiological responses to acute stress. *Psychologia*, *50*(3), 192–202.
Qiao, M., Zhang, H., Liu, H., Luo, S., Wang, T., Zhang, J., ... Ji, L. (2012). Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample in China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 162*(1), 83–86.
Parry, B. L., Hauger, R., Lin, E., LeVeau, B., Mostofi, N., Clopton, P. L., & Gillin, J. C. (1994). Neuroendocrine effects of light therapy in late luteal phase dysphoric disorder. *Biological Psychiatry*, *36*(6), 356–364.
Parry, B. L., Javeed, S., Laughlin, G. A., Hauger, R., & Clopton, P. (2000). Cortisol circadian rhythms during the menstrual cycle and with sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, *48*(9), 920–931.
Pearlstein, T.B., Frank, E., Rivera-Tovar, A., Thoft, J.S., Jacobs, E., & Mieczkowski, T.A. (1990). Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Journal of Affective Disorders, 20* (2), 129–134.
Rabin, D. S., Schmidt, P. J., Campbell, G., Gold, P. W., Jensvold, M., Rubinow, D. R., & Chrousos, G. P. (1990). Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 71*(5), 1158–1162.
Rasgon, N., McGuire, M., Tanavoli, S., Fairbanks, L., & Rapkin, A. (2000). Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertility and Sterility*, *73*(1), 144–149.
Regier, D. A., Narrow, W. E., Rae, D. S., Manderscheid, R. W., Locke, B. Z., & Goodwin, F. K. (1993). The de facto US mental and addictive disorders service system: Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of General Psychiatry*, *50*(2), 85–94.
Roca, C. A., Schmidt, P. J., Altemus, M., Deuster, P., Danaceau, M. A., Putnam, K., & Rubinow, D. R. (2003). Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(7), 3057–3063.
Rogers, S. J., & Ozonoff, S. (2005). Annotation: What do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 46*(12), 1255–1268.
Rubinow, D.R., & Schmidt, P.J. (2006). Gonadal steroid regulation of mood: The lessons of premenstrual syndrome. *Frontiers in Neuroendocrinology, 27* (2), 210–216.
Segebladh, B., Bannbers, E., Moby, L., Nyberg, S., Bixo, M., Backstrom, T., & Poromaa, I. S. (2013). Allopregnanolone serum concentrations and diurnal cortisol secretion in women with premenstrual dysphoric disorder. *Archives of Womens Mental Health*, *16*(2), 131–137.
Siiteri, P., Murai, J., Hammond, G., Nisker, J., Raymoure, W., & Kuhn, R. (1981). The serum transport of steroid hormones. *Recent Progress in Hormone Research, 38*, 457–510.
Steiner, M., Yatham, L. N., Coote, M., Wilkins, A., & Lepage, P. (1999). Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder: is the fenfluramine challenge test still relevant? *Psychiatry Research*, *87*(2-3), 107–115.
Steudte, S., Stalder, T., Dettenborn, L., Klumbies, E., Foley, P., Beesdo-Baum, K., ... Kirschbaum, C. (2011). Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Research, 186*(2-3), 310–314.

Stoddard, J. L., Dent, C. W., Shames, L., & Bernstein, L. (2006). Exercise training effects on premenstrual distress and ovarian steroid hormones. *European Journal of Applied Physiology, 99*(1), 27–37.
Straneva, P. A., Maixner, W., Light, K. C., Pedersen, C. A., Costello, N. L., & Girdler, S. S. (2002). Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychology*, *21*(4), 358–367.
Strine, T.W., Chapman, D.P., & Ahluwalia, I.B. (2005). Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *Journal of Women's Health, 14*(4), 316–323.
Su, T. P., Schmidt, P. J., Danaceau, M., Murphy, D. L., & Rubinow, D. R. (1997). Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *82*(4), 1220–1228.
Varma, T. R. (1984). Hormones and electrolytes in premenstrual syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *22*(1), 51–58.
Watts, J. F., Butt, W. R., Logan Edwards, R., & Holder, G. (1985). Hormonal studies in women with premenstrual tension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *92*(3), 247–255.
Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder - 2014 Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology, 51*, 282–295.
Woods, N. F., Lentz, M., Mitchell, E. S., Heitkemper, M., & Shaver, J. (1997). PMS after 40: Persistence of a stress-related symptom pattern. *Research in Nursing & Health*, *20*(4), 329–340.
Woods, N. F., Lentz, M. J., Mitchell, E. S., Heitkemper, M., Shaver, J., & Henker, R. (1998a). Perceived stress, physiologic stress arousal, and premenstrual symptoms: Group differences and intra-individual patterns. *Research in Nursing & Health*, *21*(6), 511–523.
Woods, N. F., Lentz, M. J., Mitchell, E. S., Shaver, J., & Heitkemper, M. (1998b). Luteal phase ovarian steroids, stress arousal, premenses perceived stress, and premenstrual symptoms. *Research in Nursing & Health*, *21*(2), 129–142.
Wu, M., Liang, Y., Wang, Q., Zhao, Y., & Zhou, R. (2016). Emotion dysregulation of women with premenstrual syndrome. *Scientific Reports, 6*(1), 38501.
Yonkers, K. A., O'Brien, P. S., & Eriksson, E. (2008). Premenstrual syndrome. *The Lancet, 371*(9619), 1200–1210.
Young, E. A., Carlson, N. E., & Brown, M. B. (2001). Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 267–276.
Young, E. A., & Breslau, N. (2004). Cortisol and catecholamines in posttraumatic stress disorder: An epidemiologic community study. *Archives of General Psychiatry, 61*(4), 394–401.
Zorn, J. V., Schür, R. R., Boks, M. P., Kahn, R. S., Jo Ls, M., & Vinkers, C. H. (2017). Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 77*, 25–36.

HPA axis dysfunction in women with premenstrual syndrome: A meta-analysis based on cortisol levels

Ting ZHANG[1], Kelin ZHANG[1], Renlai ZHOU[1, 2 *]

[1]Department of Psychology, Nanjing University, Nanjing, China.

[2]State Key Laboratory of Media Convergence Production Technology and Systems, Beijing, China.

Abstract: HPA axis (Hypothalamic - Pituitary - Adrenal, HPA) dysfunction determines the formation or deterioration of stress-related emotional disorders. In order to provide a more comprehensive understanding of the pathological mechanisms of PMS, we relied on two types of the activity patterns of HPA axis, namely activity patterns at the baseline level and activity patterns after experimental manipulations on stress levels. The current meta-analysis study included 32 studies (total sample size $N = 1280$) from 1990 to 2021. We found that the cortisol of PMS individuals in the luteal phase was significantly lower than that of the controls at the baseline level. This effect was moderated by the time of cortisol measurement. At follicular stage, there was no significant difference in cortisol content between PMS women and controls. Similarly, in the experimental studies manipulating stress levels, the cortisol content of PMS women in the luteal phase was significantly lower than that of the controls, but the two groups did not differ in the cortisol content of the follicular phase.The findings suggested that the persistent changes of the HPA axis and blunted reactivity of HPA axis to pressure might be pathological mechanisms of PMS. Future research should focus on stress regulation strategies to improve PMS.

Key words: premenstrual syndrome, cortisol, hypothalamic - pituitary - adrenal, HPA, meta-analysis

*[*]Correspondence concerning this article should be addressed to Renlai Zhou, Department of Psychology, School of Social and Behavioral Science, Nanjing University, Xianlin Avenue 163, Qixia District, Nanjing, 210023, Jiangsu Province, China.

Email: rlzhou@nju.edu.cn

Telephone: 025 89680960

Fax number: 025 89690960